

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 30 日 (30.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/058480 A2

(51) 国際特許分類: B01J 19/12
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/018657
(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 14 日 (14.12.2004)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願 2003-421509
2003 年 12 月 18 日 (18.12.2003) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 浜松ホトニクス株式会社 (HAMAMATSU PHOTONICS K.K.)
[JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 Shizuoka (JP).
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川上 友則

(KAWAKAMI, Tomonori) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 平松 光夫 (HIRAMATSU, Mitsuo) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). ▲高▼木 登紀雄 (TAKAGI, Tokio) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP).

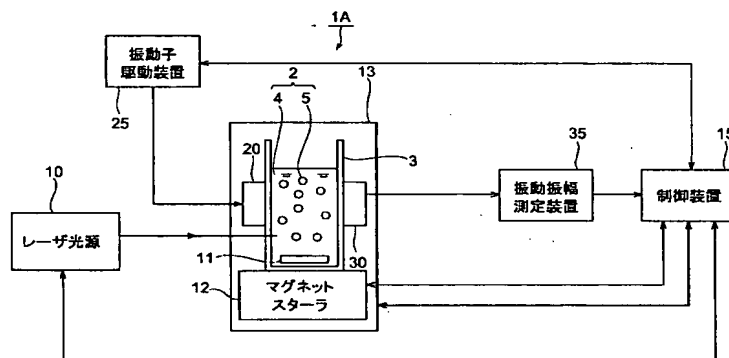
(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 1 0 番 6 号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

(続葉有)

(54) Title: PARTICLE AND PARTICLE MANUFACTURING METHOD AND APPARATUS

(54) 発明の名称: 微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置



25.. VIBRATOR DRIVE
10.. LASER LIGHT SOURCE
12.. MAGNET STIRRER
35.. VIBRATION AMPLITUDE MEASURING INSTRUMENT
15.. CONTROLLER

(57) Abstract: A manufacturing apparatus (1A) is composed of a processing chamber (3) containing a liquid (2) to be processed and comprising water (4) used as a solvent and material particles (5) of a substance, a laser light source (10) for illuminating the liquid (2) with a laser beam for atomization, an ultrasonic vibrator (20) for applying an ultrasonic wave for preventing particles from agglomerating, and a controller (15) for controlling the laser beam application by the laser light source (10) and the ultrasonic wave application by the ultrasonic vibrator (20). While monitoring the vibration amplitude of the processing chamber (3) by using a microphone (30) and a vibration amplitude measuring instrument (35), the frequency of the ultrasonic wave is set at the resonance vibration frequency. With this, a particle manufacturing method for atomizing a substance efficiently by light-atomizing, a manufacturing apparatus, and a particle are realized.

(続葉有)



SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

- 国際調査報告書なし ; 報告書を受け取り次第公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 溶媒である水4、及び物質の原料粒子5からなる被処理液2を収容する処理チャンバ3と、被処理液2に微粒子化のためのレーザ光を照射するレーザ光源10と、微粒子の凝集を防止するための超音波を照射する超音波振動子20と、レーザ光源10によるレーザ光照射、及び超音波振動子20による超音波照射を制御する制御装置15とによって製造装置1Aを構成する。また、マイクロフォン30及び振動振幅測定装置35によって処理チャンバ3の振動振幅をモニタし、超音波の周波数を共鳴振動周波数に設定する。これにより、光破碎によって物質を効率良く微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子が実現される。

明 細 書

微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置

技術分野

- [0001] 本発明は、有機化合物などの物質の微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置に関するものである。

背景技術

- [0002] 物質の微粒子化は、極端な表面積の増大をもたらす。このため、物質を微粒子化することにより、物質固有の性質が出現しやすくなるという利点がある。また、難溶性・不溶性の物質である場合、その微粒子化により微粒子を水などの溶媒中に擬似的に可溶化した状態（微粒子が溶媒中に懸濁している状態であるが、光散乱が少ないために擬似的に可溶化しているように見える状態）にすることもできる。

- [0003] このような微粒子化方法としては、従来、特許文献1（特開2001-113159号公報）に開示されている方法がある。ここでは、レーザ光を照射することにより有機顔料や芳香族縮合多環化合物の微粒子を生成する方法が開示されている。また、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化については、非特許文献1-3にも記載がある。

特許文献1：特開2001-113159号公報

非特許文献1：Y.Tamaki et al., "Tailoring nanoparticles of aromatic and dye molecules by excimer laser irradiation", Applied Surface Science Vol. 168, p.85-88 (2000)

非特許文献2：Y.Tamaki et al., "Nanoparticle Formation of Vanadyl Phthalocyanine by Laser Ablation of Its Crystalline Powder in a Poor Solvent", J. Phys. Chem. A 2002, 106, p.2135-2139 (2002)

非特許文献3：B.Li et al., "Enhancement of organic nanoparticle preparation by laser ablation in aqueous solution using surfactants", Applied Surface Science Vol. 210, p.171-176 (2003)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 上述した微粒子化の技術を用いれば、原料物質の新しい調製方法を提供できる可能性があり、幅広い分野での応用が期待される。例えば、素材分野において微粒子を基盤とする新規材料を開発したり、また、創薬分野においては、微粒子化により難溶性または不溶性の創薬候補物質のADME試験(吸収・分布・代謝・排泄試験)などを実施できる可能性がある。

[0005] ここで、一般に、物質の微粒子は、水などの溶媒中で凝集する性質がある。このため、被処理液における溶媒中の物質を対象として微粒子化を行う場合、レーザ光照射による光破碎作用と、生成された微粒子の凝集とが溶媒中で同時に進行するという問題がある。このような凝集微粒子は、高出力のレーザ光を照射させても再分散化せず、レーザ光に対する散乱体となって微粒子化の効率を低下させる原因となる。

[0006] 本発明は、以上の問題点を解決するためになされたものであり、効率良く物質を微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] このような目的を達成するために、本発明による微粒子の製造方法は、被処理液の溶媒中の物質を光破碎して、その物質の微粒子を製造する製造方法であって、被処理液に対して所定波長のレーザ光を照射することによって、溶媒中にある物質を微粒子化すると同時に、微粒子同士の凝集を防止するための超音波を被処理液に照射することを特徴とする。

[0008] また、本発明による微粒子の製造装置は、被処理液の溶媒中の物質を光破碎して、その物質の微粒子を製造する製造装置であって、被処理液を収容する処理チャンバと、処理チャンバ内に収容された被処理液に対して、溶媒中にある物質を微粒子化するための所定波長のレーザ光を照射するレーザ光源と、被処理液に対して、微粒子同士の凝集を防止するための超音波を照射する超音波照射手段と、レーザ光源による被処理液に対するレーザ光の照射、及び超音波照射手段による超音波の照射を制御する制御手段とを備えることを特徴とする。

[0009] 上記した微粒子の製造方法及び装置によれば、微粒子化対象の物質を含む被処理液に対し、微粒子化のためのレーザ光照射と、凝集防止のための超音波照射とを

同時に行っている。これにより、溶媒中での生成された微粒子の凝集の進行が抑制された状態で、レーザ光照射による光破碎処理を行うことが可能となる。したがって、凝集微粒子がレーザ光に対する散乱体となることによる微粒子化の効率の低下が防止され、効率良く物質を微粒子化することが可能となる。

[0010] ここで、上記した製造方法及び装置において、レーザ光源から照射されて物質の微粒子化に用いられるレーザ光の波長は、物質の光劣化(光化学反応)が問題となる場合に、物質の電子遷移に起因する吸光帯よりも長い波長であることが好ましい。これにより、レーザ光照射による物質の微粒子化を品質劣化のない好適な条件で実現することができる。

[0011] また、製造方法は、被処理液への超音波の照射を、被処理液を収容する処理チャンバの共鳴振動を利用して行うことが好ましい。同様に、製造装置は、処理チャンバが、被処理液への超音波の照射を共鳴振動を利用して行うことが可能なチャンバであることが好ましい。これにより、被処理液に対する超音波の照射、及びそれによる微粒子の凝集の防止を好適に実現することができる。

[0012] さらに、製造方法は、被処理液を収容する処理チャンバの振動振幅をモニタし、そのモニタ結果に基づいて被処理液に照射する超音波の周波数を設定することが好ましい。同様に、製造装置は、処理チャンバの振動振幅をモニタする振動振幅モニタ手段を備え、制御手段は、振動振幅モニタ手段でのモニタ結果に基づいて被処理液に照射する超音波の周波数を設定することが好ましい。これにより、超音波の周波数を処理チャンバでの共鳴振動周波数などの好適な周波数に設定することができ、超音波照射による微粒子の凝集の防止を確実に実現することが可能となる。

[0013] また、製造方法は、被処理液を冷却しつつ、レーザ光の照射、及び超音波の照射を行うことが好ましい。同様に、製造装置は、被処理液を冷却しつつ、レーザ光の照射、及び超音波の照射を行うための冷却手段を備えることが好ましい。これにより、レーザ光照射による微粒子化の効率を向上することができる。

[0014] また、製造方法及び装置は、被処理液に対し、分散剤を添加することとしても良い。上記した製造方法及び装置によれば、分散剤を添加した条件下においても、微粒子の凝集を十分に防止することができる。また、分散剤を無添加とすることも可能である。

。分散剤としては、界面活性剤が好適に使用される。

[0015] また、微粒子化対象となる物質を有機化合物としても良い。有機化合物としては、有機顔料や芳香族縮合多環化合物の他に、薬物等が挙げられる。薬物の場合、レーザ光照射による薬物での光化学反応等を十分に防止して、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上する薬物微粒子を得ることができる。

[0016] また、本発明による微粒子は、上述した微粒子の製造方法により製造される微粒子である。このような微粒子によれば、効率良く製造された良好な状態の物質の微粒子を得ることができる。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、被処理液に対する微粒子化のためのレーザ光照射と、凝集防止のための超音波照射とを同時に行うことにより、効率良く物質を微粒子化することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]図1は、微粒子の製造装置の一実施形態を概略的に示す構成図である。

[図2]図2は、図1に示した製造装置を用いた微粒子の製造方法の一例を示すフローチャートである。

[図3]図3は、微粒子の製造装置の他の実施形態を概略的に示す構成図である。

[図4]図4は、VOPc微粒子の粒子径分布を示すグラフである。

[図5]図5は、界面活性剤存在下におけるVOPc微粒子の粒子径分布を示すグラフである。

[図6]図6は、酪酸クロベタゾンの粒子径分布を示すグラフである。

符号の説明

[0019] 1A、1B…微粒子の製造装置、2…被処理液、3…処理チャンバ、4…水(溶媒)、5…原料粒子、10…レーザ光源、11…マグネットスティック、12…マグネットスターラ、13…恒温装置、15…制御装置、20、21…超音波振動子、25、26…超音波振動子駆動装置、30…マイクロフォン、35、36…振動振幅測定装置。

発明を実施するための最良の形態

- [0020] 以下、図面とともに本発明による微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子の好適な実施形態について詳細に説明する。なお、図面の説明においては同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。また、図面の寸法比率は、説明のものと必ずしも一致していない。
- [0021] 図1は、本発明による微粒子の製造装置の一実施形態を概略的に示す構成図である。本微粒子の製造装置1Aは、被処理液の溶媒中にある物質を光破碎して、その微粒子を製造する装置である。被処理液2は、溶媒である液相の水4と、水4中に含まれる微粒子化対象の物質の原料粒子5とから構成されている。
- [0022] 図1に示すように、微粒子の製造装置1Aは、被処理液2を収容するための処理チャンバ3を備えている。処理チャンバ3は、例えば石英で構成されている。この処理チャンバ3の外部には、恒温装置13が設置されている。恒温装置13は、処理チャンバ3内の被処理液2を冷却する冷却手段としての機能を有し、また、低温に冷却された被処理液2を一定温度に保持する。このように被処理液2を冷却することにより、微粒子化の効率を向上することができる。なお、図1においては、恒温装置13を模式的に図示している。
- [0023] また、本製造装置1Aは、処理チャンバ3内に収容された被処理液2に対して所定波長のレーザ光を照射する高出力レーザ光源10を備えている。このレーザ光源10は、被処理液2の水4中にある物質の原料粒子5を微粒子化するために好適な波長のレーザ光を供給する。
- [0024] レーザ光源10としては、レーザ光に設定すべき波長があらかじめ分かっている場合には、波長固定レーザ光源を用いることができる。あるいは、レーザ光源10として、波長可変レーザ光源を用いても良い。この場合、物質の吸光特性などに基づいて、適切な波長のレーザ光を適宜に設定して照射することができる。また、必要に応じて、レーザ光源10に対して減衰フィルタや光減衰器などの光強度調整手段を設けても良い。
- [0025] 処理チャンバ3内には、被処理液2とともにマグネットスティック11が収容されている。このマグネットスティック11、及びマグネットスター12は、処理チャンバ3内におい

て被処理液2の水4と原料粒子5とを攪拌して、水4中で原料粒子5を分散させるために用いられる。

- [0026] 処理チャンバ3の外部の所定位置には、超音波振動子20、及び超音波振動子20を駆動制御する超音波振動子駆動装置25が設置されている。この超音波振動子20は、処理チャンバ3内の被処理液2に対して、微粒子同士の凝集を防止するための超音波を照射する超音波照射手段である。また、超音波振動子20に対して、処理チャンバ3は、被処理液2への超音波の照射を、共鳴振動を利用して行うことが可能のように構成されている。
- [0027] 本実施形態においては、超音波振動子20は、処理チャンバ3の一方の側面上に配置されている。また、処理チャンバ3の超音波振動子20からみて反対側の側面上には、マイクロフォン30が取り付けられている。このマイクロフォン30と、振動振幅測定装置35とにより、超音波照射による処理チャンバ3の振動振幅をモニタする振動振幅モニタ手段が構成されている。
- [0028] レーザ光源10、及び振動子駆動装置25は、コンピュータなどからなる制御装置15に接続されている。また、本実施形態においては、この制御装置15は、マグネットスターラ12、恒温装置13、及び振動振幅測定装置35に対しても接続されている。この制御装置15は、上記した製造装置1Aの各部の動作を制御することにより、微粒子の製造を制御する。
- [0029] 次に、図1に示した微粒子の製造装置1Aを用いた本発明による微粒子の製造方法について、図2に示すフローチャートを参照しつつ説明する。
- [0030] まず、溶媒である水4と、微粒子化対象となる物質の原料粒子5とを混合して、被処理液2を調製し、処理チャンバ3内に被処理液2を導入する(ステップS101)。このとき、原料粒子5は、溶解物質または非溶解物質の状態で水4中に含まれた状態となる。次に、処理チャンバ3、及び処理チャンバ3内にある被処理液2を、恒温装置13によって所定の低温まで冷却する(S102)。そして、マグネットスターラ12を動作させ、マグネットスティック11によって被処理液2を攪拌して、水4中において原料粒子5を分散させる(S103)。
- [0031] 続いて、被処理液2に照射する超音波の周波数の設定を行う(S104)。まず、上記

のように恒温装置13による冷却、及びマグネットスティック11による攪拌が行われた状態で、振動子駆動装置25によって超音波振動子20を駆動し、処理チャンバ3及び被処理液2へと超音波を照射する。また、マイクロフォン30によって超音波照射による処理チャンバ3の振動振幅をモニタし、振動振幅測定装置35を通してモニタ結果を示す電気信号を制御装置15へと出力する。

[0032] 制御装置15は、振動子駆動装置25からの超音波の周波数に関する情報、及び振動振幅測定装置35からのモニタ結果の情報を参照し、照射している超音波の振動周波数と、処理チャンバ3の振動振幅(振動強度)との関係を求める。そして、振動周波数と振幅との関係に基づいて、被処理液2に照射する超音波の周波数を設定する。具体的には、求められた周波数及び振幅の関係において、振動振幅が最大となる周波数が処理チャンバ3での共鳴振動周波数となるので、超音波振動子20から処理チャンバ3に照射される超音波の周波数を、振動子駆動装置25を通して共鳴振動周波数に設定する。

[0033] 次に、制御装置15によってレーザ光源10が制御され、原料粒子5を構成する物質の吸光特性などに応じて設定された波長を有するレーザ光が、レーザ光源10から被処理液2へと照射される。このレーザ光照射により、処理チャンバ3内の被処理液2において水4中にある原料粒子5が微粒子化され、その物質の微粒子が製造される。また、このとき、超音波振動子20による処理チャンバ3及び被処理液2への超音波の照射がレーザ光の照射と同時に行われている。この超音波照射により、水4中で生成された物質の微粒子同士の凝集が防止される(S105)。

[0034] 続いて、被処理液2での微粒子化処理の進行状態を確認する(S106)。そして、その進行状態が一定の微粒子化処理の完了条件を満たしていなければ、さらに微粒子化処理を続行する。一方、その進行状態が微粒子化処理の完了条件を満たし、被処理液2の全体で物質が微粒子化されていると判断されたら、レーザ光照射及び超音波照射を停止し(S107)、物質の微粒子化処理を終了する。

[0035] 本実施形態による微粒子の製造方法及び製造装置の効果について説明する。

[0036] 図1及び図2に示した微粒子の製造方法及び装置によれば、微粒子化対象の物質の原料粒子5を含む被処理液2に対し、微粒子化のためのレーザ光源10によるレー

ザ光照射と、凝集防止のための超音波振動子20による超音波照射とを同時に行っている。これにより、溶媒である水4中での生成された微粒子の凝集の進行が抑制された状態で、レーザ光照射による光破碎処理を行うことが可能となる。

[0037] すなわち、被処理液2に対して超音波を照射することにより、最小の塊である一次微粒子の凝集防止、さらには凝集直後の凝集塊の再分散を可能とする。したがって、レーザ光照射に対して超音波照射を併用することにより、被処理液2内で生成された微粒子同士の凝集による凝集微粒子の発生を効果的に抑制することができる。また、このように微粒子の凝集が防止されることにより、凝集微粒子がレーザ光に対する散乱体となることによる微粒子化の効率の低下が防止される。したがって、効率良く物質を微粒子化することが可能となる。また、上記した製造方法及び装置を用いれば、効率良く製造された良好な状態の物質の微粒子を得ることができる。

[0038] 超音波照射を併用するこのような微粒子の製造方法及び装置は、微粒子の濃度を高くして効率良く物質の微粒子化を行う場合に特に有効である。すなわち、レーザ光照射による微粒子化の効率を向上する上で、溶媒中において生成される微粒子の濃度を高くして微粒子化処理を行うことが必要となる場合がある。しかしながら、高濃度の微粒子の存在下では、微粒子同士の凝集が生じやすい条件となる。このため、凝集微粒子でのレーザ光の散乱によって微粒子化の効率が低下し、あるいは、生成される微粒子が粒度のばらつきが大きい不良なものとなる。これに対して、上記したようにレーザ光照射と同時に超音波照射を行うことにより、このような高濃度の微粒子の存在下においても、良好な条件で物質の微粒子化を行うことが可能となる。

[0039] また、このとき、被処理液2に対する界面活性剤の添加なし、あるいは低濃度での界面活性剤の添加で、良好な一次微粒子を効率良く生成することができる。なお、被処理液2に対して界面活性剤を添加する場合には、臨界ミセル濃度以下の濃度で添加することが好ましい。上記方法によれば、このように低濃度の界面活性剤を添加した条件下、あるいは無添加の条件下においても、微粒子の凝集を十分に防止することができる。また、一般に上記方法及び装置では、被処理液に対し、分散剤を添加することとしても良く、そのような条件下においても、微粒子の凝集を十分に防止することができる。この場合、分散剤としては、上記した界面活性剤が好適に使用される。

- [0040] また、図1に示した製造装置1Aでは、被処理液2を収容する処理チャンバ3の共鳴振動を利用して超音波振動子20による超音波照射を行っている。これにより、被処理液2に対する超音波照射による微粒子の凝集の防止を好適に実現することができる。この処理チャンバ3としては、例えば、共鳴振動が可能な四角柱、円筒、もしくは球状の形状を有するチャンバを用いることが好ましい。また、このように共鳴振動を利用する場合、大振動の共鳴振動に対する処理チャンバ3の耐久性が必要となるが、円筒や球状などのチャンバを使用して振動に弱い接合部分を減らすことにより、そのような耐久性を高めることができる。
- [0041] さらに、製造装置1Aでは、マイクロフォン30及び振動振幅測定装置35によって処理チャンバ3の振動振幅をモニタし、そのモニタ結果に基づいて超音波の周波数を設定している。これにより、超音波の周波数を処理チャンバ3での共鳴振動周波数などの好適な周波数に設定することができ、超音波照射による微粒子の凝集の防止を確実に実現することが可能となる。振動振幅モニタ手段としては、マイクロフォン30以外にも様々なものを用いて良い。
- [0042] なお、溶媒中での微粒子の凝集については、溶解度の低い微粒子ほど凝集性が高く、このような場合に超音波照射の併用による凝集防止の効果は大きい。また、上記実施形態では、恒温装置13によって被処理液2を冷却しつつ、レーザ光照射及び超音波照射を行っている。このような溶媒の低温化は、レーザ光照射による微粒子化の効率を向上させる上で有効であり、また、微粒子の凝集力の低下、強い共鳴振動場の形成などにも寄与する。
- [0043] ここで、レーザ光源10から被処理液2へと照射されるレーザ光の波長は、微粒子化する物質の電子遷移に起因する吸光帯よりも長い波長であることが好ましい。また、光劣化(光化学反応)を避ける必要のある物質の場合、赤外域の波長であることが好ましく、さらに、900nm以上の波長であることが好ましい。これにより、レーザ光照射による物質の微粒子化を、品質劣化を低減して好適に実現することができる。また、レーザ光源10としては、パルスレーザ光源を用いることが好ましい。特に、被処理液2での余分な光化学反応や熱分解の発生を抑制しつつ、十分な効率で微粒子化を行うため、光破碎現象を引き起こす光強度の閾値を超えているのであれば、1パルス

当たりの照射エネルギーが低く、高い繰返し周波数を有するパルスレーザー光源を用いることが好ましい。

[0044] また、超音波照射を併用したレーザー光照射による微粒子化対象となる原料粒子5の物質を有機化合物としても良い。有機化合物としては、例えば、有機顔料、芳香族縮合多環化合物、薬物(薬剤、医薬品関連物質)などが挙げられる。薬物の場合、微粒子化を効率良く行うことにより、レーザー光照射による薬物での光化学反応が十分に防止される。このため、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、光化学反応については、被処理液2に照射されるレーザー光の波長を好適に選択(例えば上記した900nm以上の波長に選択)することにより、光化学反応の発生をさらに抑制することが可能である。

[0045] 詳述すると、薬物として用いられる有機化合物では、分子構造の中に比較的弱い化学結合を含むことが多いが、このような有機化合物に紫外光などの光を照射すると、微粒子を部分的に生成することはできるものの、同時に、一部で電子励起状態を経由して有機化合物の光化学反応が生じて不純物が生成されてしまう場合がある。特に、有機化合物が体内に投与される薬物(医薬品)の場合、そのような不純物は副作用の原因となり、生体に悪影響を与えるおそれもあるため、このような事態は極力避けるべきである。これに対して、光化学反応の発生を抑制することが可能な上記した製造方法で有機化合物の微粒子を製造することにより、不純物の生成を十分に抑制することが可能となる。

[0046] また、上記のように、薬効を失うことなく保持しつつ薬物の微粒子化を実現することにより、微粒子化前の形態では評価できなかった物理化学的研究、スクリーニングなどの候補化合物の探索、決定や、ADME試験、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究、及び臨床試験などができるようになる。また、上記した製造方法により、極めて多種類の生体に投与可能な薬物を得ることができる。このため、薬物の選択の幅を飛躍的に拡大することができる。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上するため、少量で有効な薬物微粒子を得ることができる。このような微粒子化処理は、薬物以外の有機化合物に対しても有効である。

- [0047] 微粒子化の対象となる有機化合物の具体例としては、例えば、薬物である酪酸クロベタゾンやカルバマゼピン等の難溶性薬物がある。また、上記した微粒子の製造方法及び装置は、上記医薬品物質以外にも、医薬品候補物質(天然物、化合物ライブラリー等)、あるいは医薬部外品、化粧品等にも適用可能である。
- [0048] また、薬物などの有機化合物の溶媒としては、上記したように水を用いることが好ましく、若干のアルコール類、糖類、塩類が入っていても良い。あるいは、水以外の溶媒を用いても良い。そのような溶媒としては、1価アルコールであるエチルアルコール、2価アルコールであるグリコール類(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)、3価アルコールであるグリセロールなどがある。また、植物油であるダイズ油、トウモロコシ油、ゴマ油、ラッカセイ油なども溶媒として用いることができる。これらの溶媒は、注射剤として使用する場合に、非水性注射剤の有機溶媒として好適に用いることができる。
- [0049] なお、本実施形態の製造方法では、上記したように界面活性剤の添加なし、あるいは低濃度での界面活性剤の添加の条件下で微粒子化処理が可能である。このことは、添加物の種類や濃度が厳しく制限されている医薬品への応用においてメリットが大きい。
- [0050] また、図1に示した微粒子の製造装置1Aにおいて、微粒子の製造時での被処理液2に対するレーザ光照射及び超音波照射の停止については、あらかじめ微粒子化処理に必要なレーザ光の強度及び時間を求めておき、その処理時間に基づいてレーザ光照射を制御することが可能である。あるいは、被処理液2中での原料粒子5の微粒子化状態をモニタするモニタ手段を設置し、そのモニタ結果に応じて制御することとしても良い。
- [0051] 図3は、本発明による微粒子の製造装置の他の実施形態を概略的に示す構成図である。本微粒子の製造装置1Bにおいては、水4及び物質の原料粒子5からなる被処理液2を収容する処理チャンバ3、レーザ光源10、マグネットスティック11、マグネットスターラ12、恒温装置13、及び制御装置15の構成については、図1に示した製造装置1Aと同様である。
- [0052] 本実施形態においては、超音波照射手段である超音波振動子21は、処理チャン

バ3の底面側に配置されている。また、超音波振動子21に対し、超音波振動子21を駆動制御する超音波振動子駆動装置26が設置されている。さらに、振動子駆動装置26からの信号は、振動振幅測定装置36に対しても入力されている。振動振幅測定装置36は、振動子駆動装置26からの信号により、処理チャンバ3の振動振幅を測定する。本実施形態においては、これらの超音波振動子21、振動子駆動装置26、及び振動振幅測定装置36により、超音波照射による処理チャンバ3の振動振幅をモニタする振動振幅モニタ手段が構成されている。

[0053] このように超音波振動子21が処理チャンバ3の底面に設置された構成では、水4の底面と上面との間で共鳴振動が形成される。このとき、共鳴振動状態となったときに超音波振動子21が大きく振動し、振動子への印加電圧が大きくなる。したがって、振動振幅測定装置36によって超音波振動子21への印加電圧の振幅変化をモニタすることにより、超音波照射での共鳴振動周波数が得られる。この場合、図1に示したマイクロフォン30などを振動振幅のモニタ用に別個に設けなくてすむという利点がある。

。

[0054] 次に、実施例により本発明の内容をより具体的に説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

[0055] (実施例1)

[0056] 本実施例においては、微粒子化対象となる原料粒子5の物質として、顔料であるVOPc(オキソバナジウムフタロシアニン)の微粒子化を試みた。VOPcは、水に対して極めて不溶性に近い顔料であり、微粒子化すると水中で高い凝集性を示す。まず、粒径10〜70 μ mのVOPcの原料粒子を濃度1mg/mlの高濃度懸濁状態で処理チャンバ3である石英角セルに3ml入れたサンプルを6つ作製した。石英角セルとしては、10mm×10mm×40mmのものを扱い、その底面に直径 ϕ 16mm、厚さ3mmのピエゾ振動子を超音波振動子21(図3参照)として取り付けた。

[0057] 上記した6つのサンプルに対し、それぞれ(1)原料粒子自体、(2)超音波処理のみ実施、(3)超音波共鳴処理のみ実施、(4)光破碎処理のみ実施、(5)超音波処理及び光破碎処理を同時に実施、及び(6)超音波共鳴処理及び光破碎処理を同時に実施、の異なる条件で処理を行った。そして、各処理によるVOPcの粒径変化の効果を

粒度分布測定装置(島津製作所SALD7000)によって調べた。これらのサンプルは、いずれも微粒子の凝集を防止するための界面活性剤を含んでおらず、凝集微粒子が生じやすい状態となっている。

[0058] 上記した各処理において「超音波処理」とは、共鳴振動周波数外の30kHzで超音波振動子を動作させ、30分間処理を行うものである。また、「超音波共鳴処理」とは、共鳴振動周波数である51kHzで超音波振動子を動作させ、30分間処理を行うものである。また、光破碎処理におけるレーザ光の照射条件は、波長1064nm、パルスレーザ光の1パルス当たりの光強度 $688\text{mJ}/\text{cm}^2$ 、レーザ光のスポット直径 $\phi 5\text{mm}$ (照射面積 0.196cm^2)、繰返し周波数10Hz、パルス幅FWHM4nsとし、照射時間30分間の処理を行うものである。なお、本実施例では、粒度分布測定装置で粒径分布を求める前処理として、界面活性剤(Nonidet P-40:商品名 Igapal CA-630、分子量602、臨界ミセル濃度0.29mM)を3mlの被処理液に対して $100\mu\text{l}$ 添加して、粒子の再凝集が抑制された条件で粒径分布を測定している。測定時の水温は常温の 25°C である。

[0059] 図4は、上記各処理を施したVOPc微粒子の粒子径分布を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸はVOPcの粒子径(μm)を示し、縦軸は体積換算の相対粒子量を示している。また、グラフA1～A6は、それぞれ処理(1)～(6)に対応している。

[0060] 図4のグラフにおいて、グラフA1及びA2を比較すると、VOPcの粒子径分布は超音波処理のみでは変化しないことがわかる。また、グラフA2及びA3を比較すると、超音波共鳴処理を行ったグラフA3では大きな振動が粒子に作用するため、若干の微粒子化がみられる。

[0061] さらに、レーザ光照射による光破碎処理のみを行ったグラフA4と、光破碎処理と同時に超音波処理、超音波共鳴処理を行ったグラフA5、A6とを比較すると、レーザ光照射に対して超音波照射を併用することにより、微粒子化の効率が高くなっていることが確認できる。また、共鳴振動による超音波照射を利用したグラフA6では、通常の超音波照射に比べて振動振幅が大きいために凝集微粒子を再分散させる作用が強く、結果的に凝集微粒子によるレーザ光の散乱損失が小さくなり、微粒子化の効率が特に高くなっている。以上より、微粒子の凝集が生じやすい状態で光破碎を行う場

合、レーザ光照射に対して超音波照射を併用することが、微粒子化の効率を高める上で有効であることが確認された。

[0062] (実施例2)

[0063] 本実施例においては、実施例1と同様に、微粒子化対象となる原料粒子5の物質として、顔料であるVOPcの微粒子化を試みた。ただし、ここでは、界面活性剤(上記したP-40)を0.1mMの濃度で添加し、微粒子の凝集性を若干抑えた条件とした。また、このように界面活性剤を添加した場合、その凝集性の低さにより共鳴振動ではない超音波照射でも十分に凝集微粒子の再分散が可能である。このため、本実施例では超音波共鳴処理を行わないこととし、サンプルに対し、それぞれ(1)原料粒子自体、(2)超音波処理のみ実施、(3)光破碎処理のみ実施、(4)超音波処理及び光破碎処理を同時に実施、及び(5)高濃度の界面活性剤(10mM)を添加して光破碎処理を実施(比較例)、の5つの異なる条件で処理を行った。なお、超音波処理、及び光破碎処理の条件については、実施例1と同様である。

[0064] 図5は、上記各処理を施したVOPc微粒子の粒子径分布を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸はVOPcの粒子径(μm)を示し、縦軸は体積換算の相対粒子量を示している。また、グラフB1ーB5は、それぞれ処理(1)ー(5)に対応している。

[0065] 図5のグラフにおいて、グラフB1及びB2を比較すると、VOPcの粒子径分布は超音波処理のみでは変化しないことがわかる。また、レーザ光照射による光破碎処理のみを行ったグラフB3では、微粒子の粒径が大幅に小さくなるが、その分布は大粒径方向に広がりを持っている。さらに、このグラフB3と、光破碎処理と同時に超音波処理を行ったグラフB4とを比較すると、レーザ光照射に対して超音波照射を併用することにより、微粒子化の効率が高くなっていることが確認できる。

[0066] また、高濃度で界面活性剤を添加した場合のグラフB5は、微粒子が凝集しない条件下での光破碎を示すものであるが、上記したグラフB4では、このグラフB5とほぼ同様の粒子径分布が得られている。このことから、若干の微粒子の凝集性がある条件下でも、レーザ光照射に対する超音波照射の併用により凝集微粒子がない状態を作り出して、高濃度で界面活性剤を添加した場合と同等の光破碎処理が実現可能であることが確認された。

[0067] (実施例3)

[0068] 本実施例においては、微粒子化対象となる原料粒子5の物質として、難溶性の薬物である酪酸クロベタゾン(Clobetasone Butyrate、外用合成副腎皮質ホルモン剤)の微粒子化を試みた。まず、水3mlに対して酪酸クロベタゾンを濃度0.5mg/mlで懸濁し、さらに、界面活性剤(Tween80、分子量1310、臨界ミセル濃度0.012mM)を0.0054mMの濃度で添加してサンプルを調製した。使用した石英角セル等は実施例1と同様である。

[0069] 上記したサンプルに対し、それぞれ(1)原料粒子自体、(2)超音波共鳴処理のみ実施、(3)光破碎処理のみ実施、(4)超音波共鳴処理後に光破碎処理を実施、及び(5)超音波共鳴処理及び光破碎処理を同時に実施、の異なる条件で処理を行った。そして、各処理による酪酸クロベタゾンの粒径変化の効果を粒度分布測定装置によって調べた。

[0070] 上記した各処理において「超音波共鳴処理」とは、共鳴振動周波数である51kHzで超音波振動子を動作させ、30分間処理を行うものである。また、光破碎処理におけるレーザ光の照射条件は、波長1064nm、パルスレーザ光の1パルス当たりの光強度2667mJ/cm²、レーザ光のスポット直径φ3mm(照射面積0.07cm²)、繰返し周波数10Hz、パルス幅FWHM4nsとし、照射時間30分間の処理を行うものである。

[0071] 図6は、上記各処理を施した酪酸クロベタゾンの粒子径分布を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸は酪酸クロベタゾンの粒子径(μm)を示し、縦軸は体積換算の相対粒子量を示している。また、グラフC1〜C5は、それぞれ処理(1)〜(5)に対応している。

[0072] 図6のグラフにおいて、グラフC1及びC2を比較すると、超音波共鳴処理を行ったグラフC2では若干の微粒子化がみられる。また、レーザ光照射による光破碎処理のみを行ったグラフC3と、超音波共鳴処理後に光破碎処理を行ったグラフC4とを比較すると、単純に超音波共鳴処理及び光破碎処理を順次に行っても、得られる粒子径分布に大きな変化はない。

[0073] 一方、これらのグラフC3、C4と、光破碎処理と同時に超音波共鳴処理を行ったグ

ラフC5とを比較すると、レーザ光照射に対して超音波照射を併用することにより、微粒子化がさらに進行し、微粒子化の効率が高くなっていることが確認できる。これは、超音波照射で凝集微粒子が再分散し、凝集微粒子によるレーザ光の散乱損失が小さくなってレーザ光照射による光破碎が良好に行われた結果である。以上より、微粒子化対象の有機化合物を薬物(医薬品)とした微粒子化処理においても、微粒子の凝集が生じやすい状態で光破碎を行う場合、レーザ光照射に対して超音波照射を併用することが、微粒子化の効率を高める上で有効であることが確認された。

- [0074] 本発明による微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子は、上記した実施形態及び実施例に限られるものではなく、様々な変形が可能である。例えば、レーザ光照射と超音波照射とは同時に行うことが好ましいが、一次微粒子が凝集しない短時間であれば、レーザ光照射と超音波照射とを交互に実施することで、両者を同時に作用させた場合と同等の効果をj得るようにしても良い。また、製造装置に用いられる処理チャンバ3の材質は石英に限らず、レーザ光の透過特性、あるいは超音波に対する共鳴振動特性等を考慮した上で様々な材質を用いて良い。また、被処理液2に対する超音波照射手段、振動振幅モニタ手段等についても、上記以外の構成を用いても良い。また、振動振幅モニタ手段については、不要な場合には設けない構成としても良い。被処理液2に照射する超音波の周波数についても、共鳴振動周波数外の周波数に設定しても良い。

産業上の利用可能性

- [0075] 本発明は、効率良く物質を微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子として利用可能である。

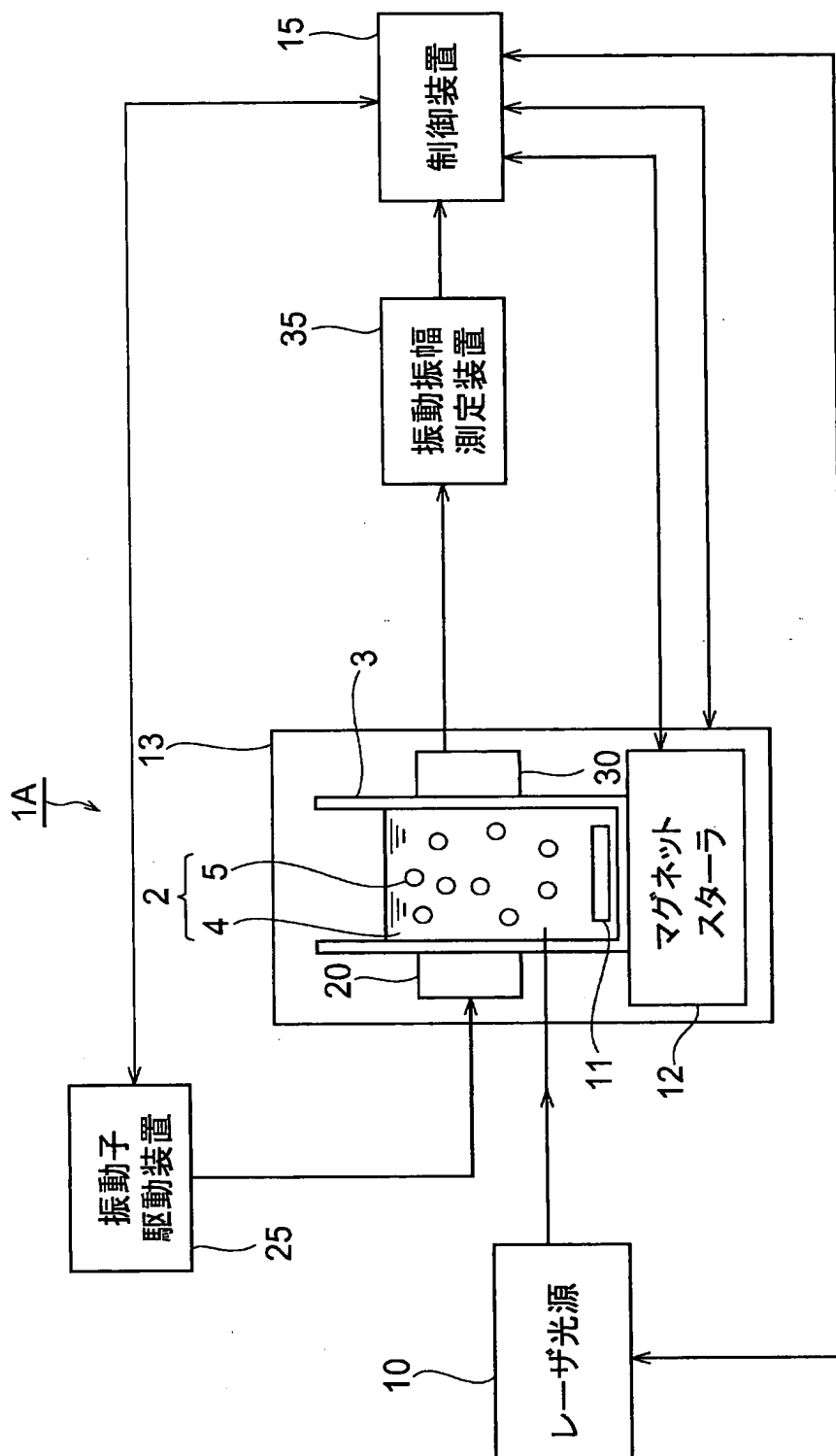
請求の範囲

- [1] 被処理液の溶媒中の物質を光破碎して、その物質の微粒子を製造する製造方法であって、
前記被処理液に対して所定波長のレーザ光を照射することによって、前記溶媒中にある前記物質を微粒子化すると同時に、微粒子同士の凝集を防止するための超音波を前記被処理液に照射することを特徴とする微粒子の製造方法。
- [2] 前記物質の微粒子化に用いられる前記レーザ光の波長は、前記物質の電子遷移に起因する吸光帯よりも長い波長であることを特徴とする請求項1記載の製造方法。
- [3] 前記被処理液への前記超音波の照射を、前記被処理液を収容する処理チャンバの共鳴振動を利用して行うことを特徴とする請求項1または2記載の製造方法。
- [4] 前記被処理液を収容する処理チャンバの振動振幅をモニタし、そのモニタ結果に基づいて前記被処理液に照射する前記超音波の周波数を設定することを特徴とする請求項1〜3のいずれか一項記載の製造方法。
- [5] 前記被処理液を冷却しつつ、前記レーザ光の照射、及び前記超音波の照射を行うことを特徴とする請求項1〜4のいずれか一項記載の製造方法。
- [6] 前記被処理液に対し、分散剤を添加することを特徴とする請求項1〜5のいずれか一項記載の製造方法。
- [7] 前記物質は、有機化合物であることを特徴とする請求項1〜6のいずれか一項記載の製造方法。
- [8] 被処理液の溶媒中の物質を光破碎して、その物質の微粒子を製造する製造装置であって、
前記被処理液を収容する処理チャンバと、
前記処理チャンバ内に収容された前記被処理液に対して、前記溶媒中にある前記物質を微粒子化するための所定波長のレーザ光を照射するレーザ光源と、
前記被処理液に対して、微粒子同士の凝集を防止するための超音波を照射する超音波照射手段と、
前記レーザ光源による前記被処理液に対する前記レーザ光の照射、及び前記超音波照射手段による前記超音波の照射を制御する制御手段と

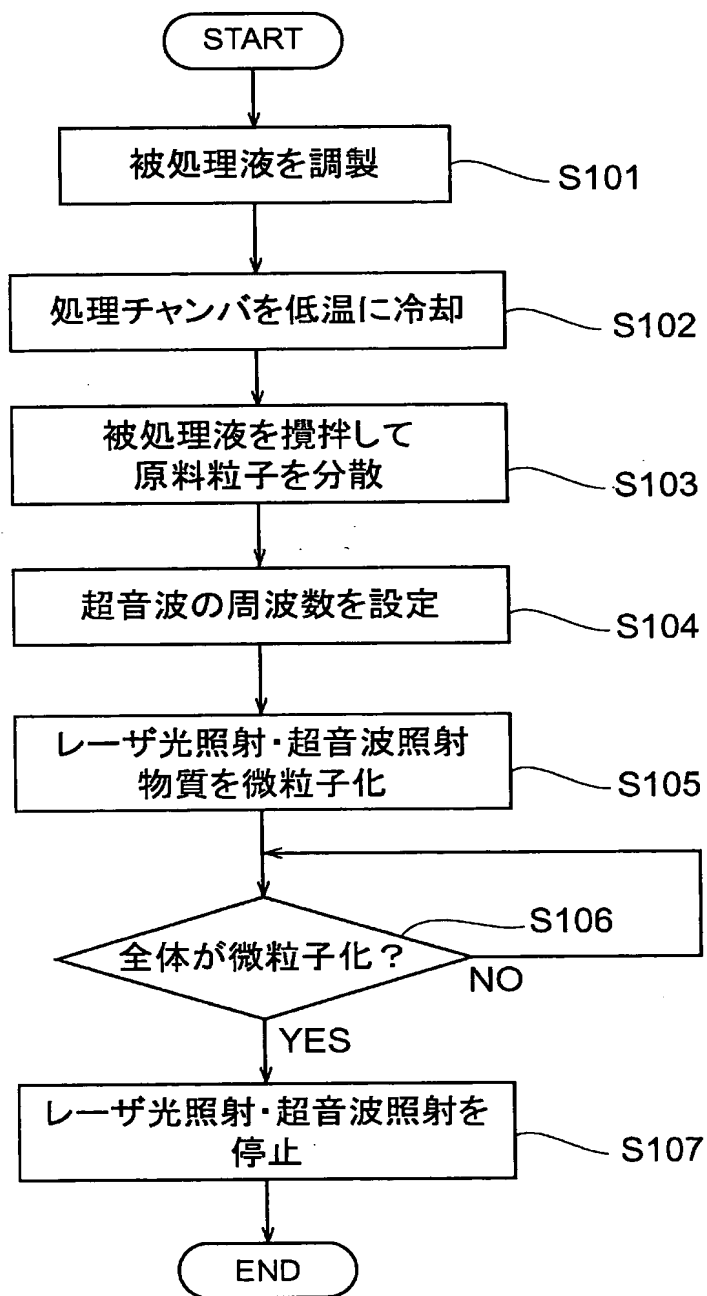
を備えることを特徴とする微粒子の製造装置。

- [9] 前記レーザ光源から照射される前記レーザ光の波長は、前記物質の電子遷移に起因する吸光帯よりも長い波長であることを特徴とする請求項8記載の製造装置。
- [10] 前記処理チャンバは、前記被処理液への前記超音波の照射を共鳴振動を利用して行うことが可能なチャンバであることを特徴とする請求項8または9記載の製造装置。
- [11] 前記処理チャンバの振動振幅をモニタする振動振幅モニタ手段を備え、
前記制御手段は、前記振動振幅モニタ手段でのモニタ結果に基づいて前記被処理液に照射する前記超音波の周波数を設定することを特徴とする請求項8〜10のいずれか一項記載の製造装置。
- [12] 前記被処理液を冷却しつつ、前記レーザ光の照射、及び前記超音波の照射を行うための冷却手段を備えることを特徴とする請求項8〜11のいずれか一項記載の製造装置。
- [13] 前記被処理液に対し、分散剤を添加することを特徴とする請求項8〜12のいずれか一項記載の製造装置。
- [14] 前記物質は、有機化合物であることを特徴とする請求項8〜13のいずれか一項記載の製造装置。
- [15] 請求項1〜7のいずれか一項記載の微粒子の製造方法により製造される微粒子。

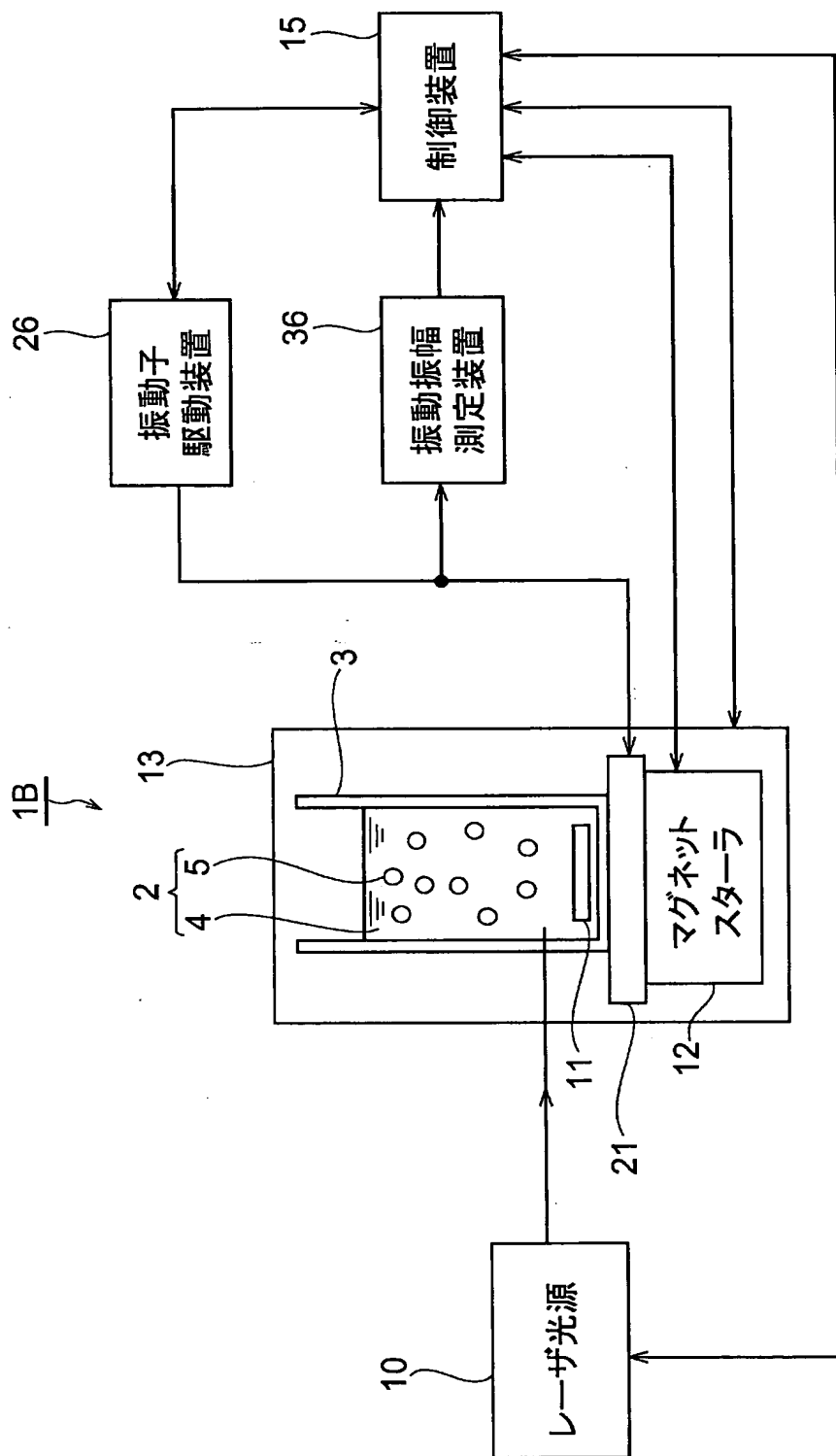
[図1]



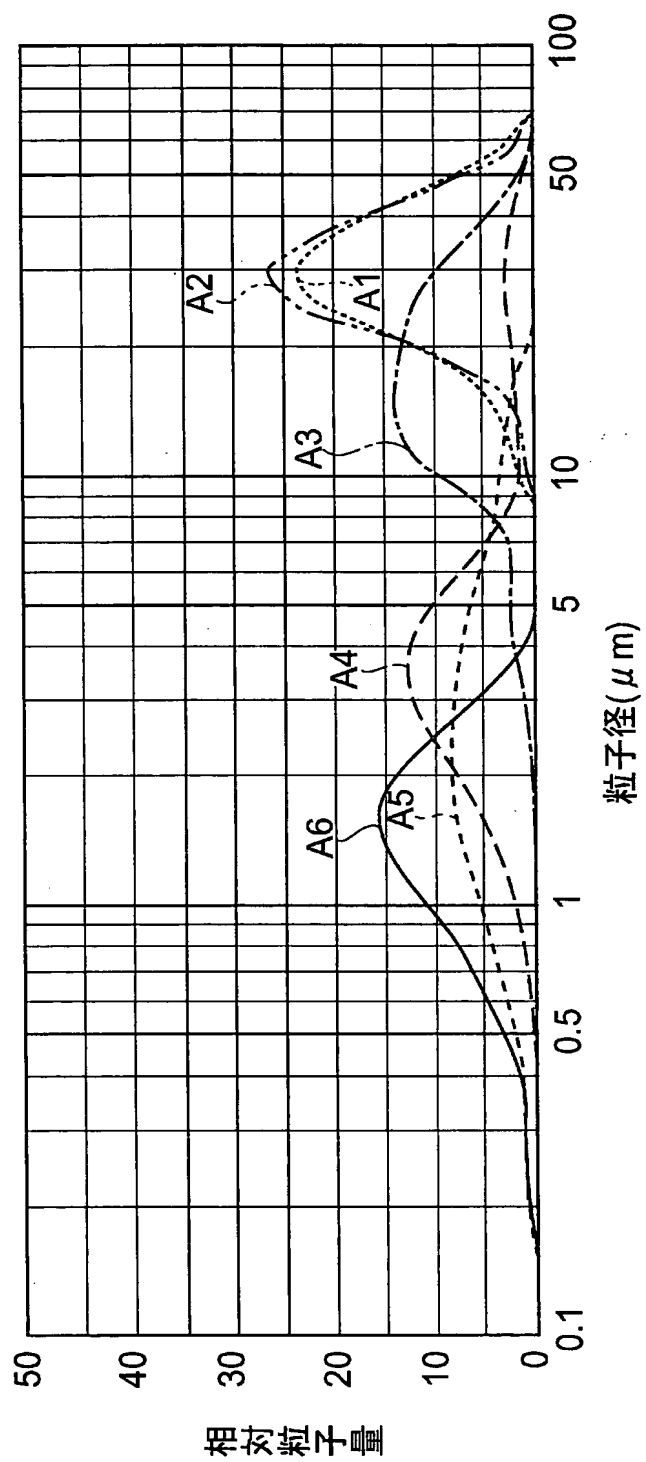
[図2]



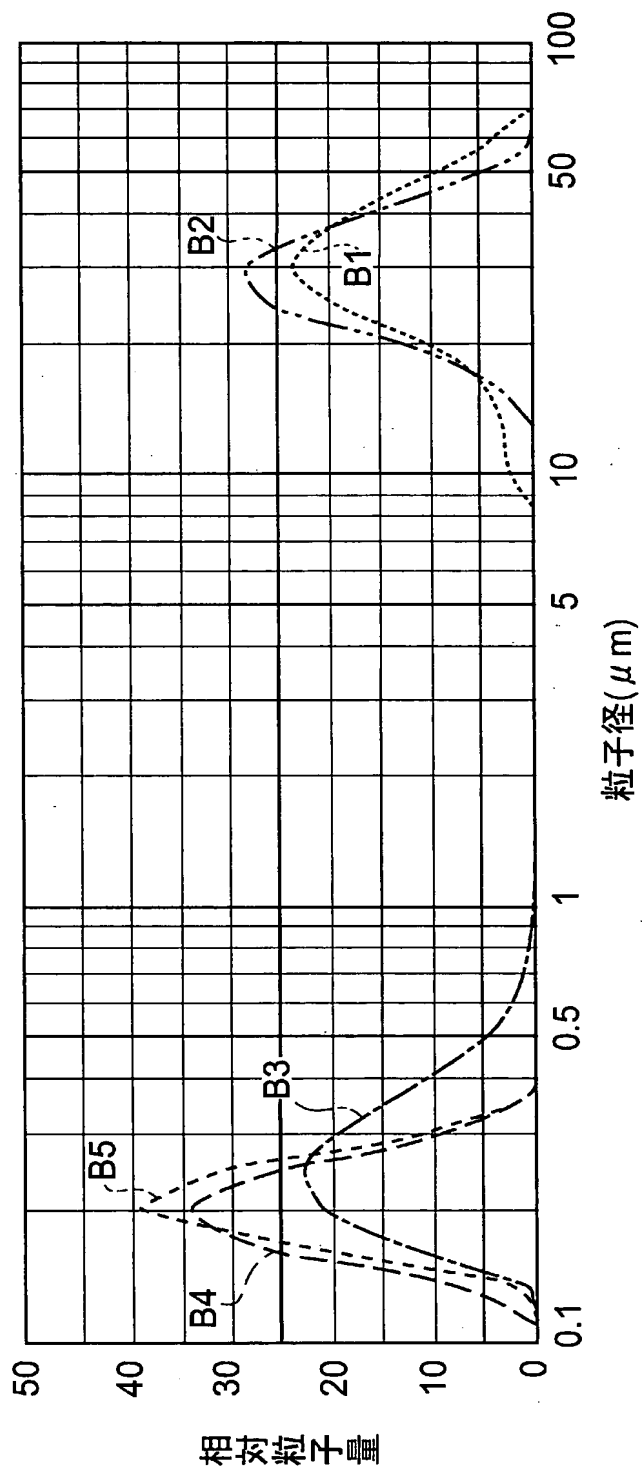
[図3]



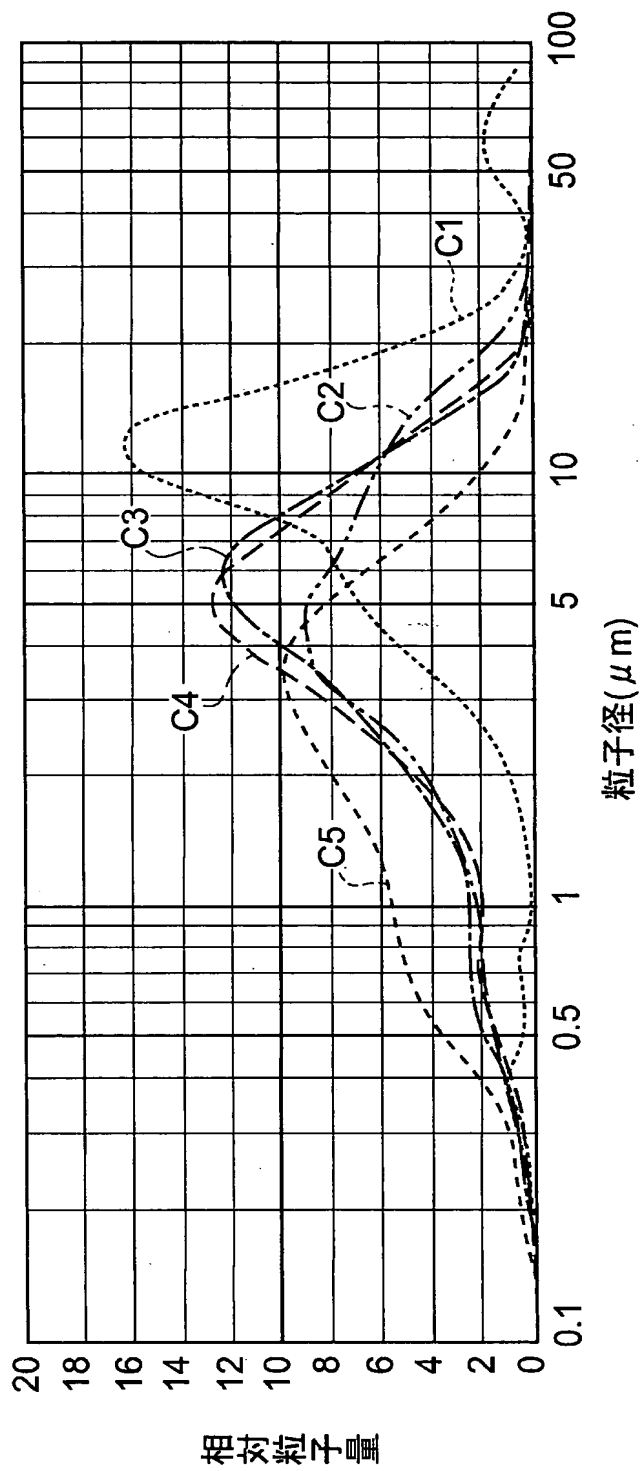
[図4]



[図5]



[図6]



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.